Istituto di Farmacologia sperimentale della R. Università di Roma
diretto dal prof. G. COLASANTI

# L' ARGIRISMO

Ricerche sperimentali di Wenceslao Fraschetti
Studente di Medicina

Estratto dal Bollettino della **R. Accademia Medica** di Roma
Anno XVIII, Fascicolo VIII

ROMA
TIPOGRAFIA INNOCENZO ARTERO
Piazza Montecitorio, 124

1893

# AVVISO

Gli autori delle memorie pubblicate nel Bullettino della R. Accademia Medica ne ricevono cento copie. Qualora ne chiedessero un numero maggiore, possono ottenerle ad un prezzo di favore.

Sarà fatta menzione di tutte le pubblicazioni scien tifiche che verranno spedite in dono.

---

**Prezzo del Bullettino lire 8 annue.**

Per i soci corrispondenti L. 5.

---

È in vendita presso i principali librai al prezzo di lire 10 il volume V, serie II, degli Atti Accademici.

---

Per gli affari amministrativi, abbonamenti, vaglia, ecc. dirigersi all'Economo-Cassiere.

I cambi e le comunicazioni relative alle pubblicazioni accademiche saranno indirizzati alla Segreteria:

**R. Accademia Medica**
**Palazzo dell'Università - Roma**

---

# L'ARGIRISMO

Ricerche sperimentali di Wenceslao Fraschetti

Studente di Medicina

Nessun farmaco, a detta dello Schmiedeberg (1), ha così facilmente subito le vicende della fortuna, come il nitrato d'argento. Vantato nella cura di svariate malattie, specie dello stomaco e del sistema nervoso, poi del tutto proscritto per uso interno, fu da ultimo relegato fra i caustici ed i cosmetici.

Ma, fatta astrazione da questa maggiore o minore utilità terapeutica, i sali d'argento, come hanno mostrato Orfila (2), Krahmer (3), Ball (4), Mourier (5), Rouget (6), Curci (7), Gaehtgens (8), ed altri, hanno una grande importanza fisiologica. Essi, oltre l'a-

---

(1) SCHMIEDEBERG. *Grundriss der Arzneimittellehre* p. 232. Leipzig, 1883.

(2) ORFILA. *Traité des poisons ou toxicologie générale.* Tom. I. — p. 587. Paris, 1826.

(3) KRAHMER. *Das Silber als Arzneimittel betrachtet.* Berlin, 1845

(4) BALL. *Des phénoménes toxiques déterminés par l'injection directe des sels d'argent dans le torrent circulatoire.* Gazette médicale de Paris, p. 620, 1865.

(5) MOURIER. *Des effets physiologiques et thérapeutiques des préparations d'argent.* Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1871.

(6) ROUGET. *Recherches sur l'action physiologique de l'absorption des sels d'argent.* Archives de physiologie normale et pathologique, Tom. V, p. 333, 1873.

(7) CURCI. *Azione dell'argento sul sistema nervoso e muscolare.* Lo Sperimentale, p. 636, 1875.

(8) GAEHTGENS. *Ueber die Wirkungen des Silbers auf die Athmung und den Kreislauf.* Giessen 1890.

zione che spiegano sulle grandi funzioni, sugli organi ed i tessuti, hanno la particolarità di colorare in nero la cute, allorchè, per un lungo lasso di tempo, vengono epicraticamente ingeriti.

Nell'anno 1840 Fuchs (1) fu il primo che usò la parola *argiria*, che poi il Bery chiamò *argentosis*, per designare la colorazione bruna che prendono i tessuti del corpo umano, allorchè, per un tempo ripetuto e protratto, si faccia uso epicratico del nitrato d'argento.

Ma stando al lavoro dell'Albers (2) ed alla nota del Roget (3) le conoscenze sull' *argirismo* sarebbero più antiche, rimonterebbero all'anno 1780 e sarebbero dovute ad un medico inglese. Infatti, Hecker (4) riferisce che in quell'epoca in Inghilterra fu notato un paziente colorarsi in nero nelle varie parti del corpo, in seguito al continuato uso interno di piccole dosi di nitrato d'argento. È nel Fourcroy (5) però che con certezza troviamo notato il fatto della colorazione d'un malato per l'uso continuo e ripetuto del nitrato d'argento, somministrato per la via dello stomaco.

Un'altra notizia è inserita in uno scritto del Zoellner (6). Questi racconta di una visita fatta nel gabinetto del Dr. Weigel, ove, tra le cose ammirate, cita un rimedio che « guarendo gli ammalati, ne « colora la pelle in bleu od in nero bluastro. L'esempio migliore « di colorazione era presentato dal cappellano del reggimento di « Blixenschen a cui il Weigel, per scopo terapeutico, aveva som- « ministrato delle polveri ; l'ammalato guarì ma addivenne bleu. »

Questo fatto impressionò talmente che il Willich (7) imprese a difendere il Weigel dalle accuse che gli venivano fatte. Ciò

---

(1) FUCHS. *Traité des maladies de la peau.* Goettingn, 1840.

(2) ALBÈRS. *Ueber die Veraehnderung der Hautfarbe, welche durch den innerlichen Gebrauch des Salpetersauerensilbers verursacht wird.* Deutsches Archiv für die Physiologie, p. 504, Berlin 1817.

(3) ROGETS. *Medico-chirurgical Transactions,* Vol. VII, Part. I. p. 284. London 1816.

(4) HECKER 'S. *praktische Arzneimittellehre.* 2. Theil, p. 649, Frankfurt 1815.

(5) FOURCROY. *La médecine éclairée par les sciences physiques, ou journal des découvertes relatives aux différentes parties de l'arte de guérir.* Tom. I. p. 342, Paris 1791.

(6) ZOELLNER' S. *Reise durch Pommern nach der Insel Rügen und einem Theile des Herzogsthums Mecklenburg in Jahre* 1795. Berlin, 1796.

(7) VILLICH' S. *Briefe An Sr. Hoch - Edelgebornen, Herrn Weigel, der Arzneikunst Doctor* ecc., 13 October. Berlin, 1773.

dimostra che il fenomeno della colorazione per uso interno del rimedio, fosse in allora del tutto ignorato.

Il Willich, in quella circostanza, riferì come altri pazienti avessero del pari acquistato colorazioni varie della cute, per uso interno di rimedii, senza esser stati sottoposti alla cura speciale del Weigel. Fra questi citò una signora, un soldato ed un calzettaio di Greifswald che egli stesso aveva conosciuto fin dall'anno 1756.

Più tardi, nel 1780, il farmacista Meyer di Stettino, venuto a possedere le pillole del Weigel, riferì che erano composte di vetriolo d'argento.

L'Albers (1) nel 1815 comunicò alla Società medico-chirurgica di Londra una nota sulla colorazione della pelle dovuta all' uso interno del nitrato d'argento. L'autore riferì che un giovane epilettico, sottoposto da un medico parigino alla cura del detto medicamento, addivenne nero come gli altri ai quali lo stesso medico aveva consigliato l'uso del sale d'argento.

Nella stessa nota l'Albers segue a narrare dei casi di altri pazienti, e cioè due del Dr. Reimarus d'Amburgo, uno del Dr. Rudolphi di Berlino, quindi una osservazione propria fatta su di una signora epilettica. Questa, dopo un anno di cura con il nitrato d'argento, cominciò a colorarsi in nero-bleu alla faccia ed al petto, colore che non scompariva con l'uso degli acidi nitrico e solforico.

Altri casi di colorazione della pelle per l'uso interno del nitrato d'argento furono riferiti dallo Schleiden e Roget. (2) Questi narra di aver curato con il nitrato d'argento un giovane epilettico al quale, dopo un certo tempo, addivennero neri la lingua ed il cavo buccale, e, trascorso un anno e mezzo, anche tutto il corpo; questo colore perdurava ancora sei anni dopo cessata la cura.

Butini (3), nella tesi di laurea sull'uso terapeutico dei sali d'argento, riportò alcune osservazioni circa l'argiria. Racconta di un epilettico addivenuto nero, in seguito all'aver preso trentaquattro dragme di nitrato d'argento, dopo due anni di cura: e del pari nero addivenne un altro paziente che in quindici mesi ne aveva consumato otto dragme.

Anche Hawold, Cheshunt ed Herts (4) s'occuparono della que-

---

(1) Albers. l. c. p. 508.

(2) Roget. Arch. f. Physiol. p. 515. Berlin 1817.

(3) Butini. *De usu interno preparationum argenti.* Dessertatio inauguralis. Monspeliensi, die 11 Januarii, 1815.

(4) Hawold, Cheshunt, Herts. *The London Medical Repository, montley Journal and Review.* Vol. V. p. 372. London 1816.

stione dell'argiria discutendo se la colorazione, più che all'uso del nitrato d'argento, fosse eventualmente dovuta a speciale malattia. Ma, esclusa questa seconda ipotesi, cercarono d'indagare le cause della pigmentazione cutanea, riferendola a ciò che accade nella pelle dei negri. All'uopo profittarono degli studii del Gaultier (1) e Burch (2)

I citati autori notarono che la colorazione è maggiore nelle parti scoperte e che, allorchè il sale d'argento è usato a grandi dosi e per poco tempo, non la produce, infine che compare molto dopo la cura e non più scompare.

Butini (3), nella citata tesi, dice che il nitrato d'argento è assorbito dai linfatici, entra in circolo ed in tal modo arriva nei capillari della pelle. Altri autori (4) ammisero che il colore fosse dato dalla riduzione che il nitrato d'argento subisce nei tessuti della cute per l'azione fotochimica della luce, dopochè, causa il contatto con il cloruro di sodio che li bagna, erasi trasformato in cloruro d'argento. Di quest'opinione fu pure il Treviranus: ma di ciò ne discuteremo a suo luogo.

Dalle cose dette, chiaro appare che finora nessun autore aveva sospettata la presenza del pigmento argirico negli organi interni e per primo solo Orfila (5), nel 1829, descrisse un caso d'argiria interna. Al Frommann (6) però spetta il primato di queste ricerche per la finezza delle osservazioni microscopiche.

Il 9 novembre dell'anno 1858 morì per tubercolosi un epilettico, William Jordan, da due anni argirico. Questi in pochi mesi aveva epicraticamente consumato tre oncie e mezzo di nitrato d'argento. La cura cominciò nel mese di marzo del 1856 e già sulla fine del luglio s'accorse d'avere il viso colorato in grigio, colore che durante il tempo che visse andò facendosi sempre più intenso. La pelle era grigio-acciaio, il naso e le labbra violette, violetta del pari la congiuntiva; il tronco e l'estremità meno fortemente colorate, scolorato il lato volare della mano e la pianta del

---

(1) GAULTIER. *Recherches sur l'organisation de la peau e sur les causes de sa coloration.* Paris, 1809.

(2) BURCH. *Diss. physiologico-medica inauguralis de integumentis communibus, pilis ac pilorum varietatibus,* p. 10. Leidae, 1814.

(3) BUTINI. L. c. p. 25.

(4) *The London Medical Repository.* ecc. ecc. Vol. V. p. 495, 817. 1247, 1816.

(5) ORFILA. *Traité de toxicologie,* p. 21. Paris 1843.

(6) FROMMANN. *Ein Fall von Argyria mit Silberabscheidungen im Darm, Leber, Nieren und Milz.* Virchow's Archiv. Bd. XVII. p. 135, 1859.

piede. In quasi tutti gli organi interni aveva depositi argirici che Frommann diligentemente studiò e descrisse.

Anche il Riemer (1) descrisse un caso d'argiria in un malato affetto da tabe dorsale. La colorazione apparve tredici mesi dopo che aveva preso gr. diciassette e mezzo di nitrato d'argento. Neumann (2), Weichselbaum (3) e Dittrich ne descrissero altri casi, illustrandoli con relative autopsie. Il malato del Dittrich (4), in sei mesi, aveva preso gr. trentaquattro di nitrato d'argento.

Altri casi d'argiria del pari descrissero Van Genus, Duguet, Charcot e Ball (5) Vulpian, Lioville (6) ecc. In questi ammalati, prima a manifestarsi fu una stria nera alle gengive (Charcot, Duguet) (7), altre volte alle palpebre (Dittrich), poi alla pelle. Oltre la pelle si trovarono pigmentati diversi organi interni, come i reni, il fegato, la milza, le glandole linfatiche, il pancreas, il plesso coroideo, le meningi, il cervello ed il midollo spinale.

Nei canalicoli ossei, nelle cartilagini e nel pericondrio trovarono pigmento Dittrich e Brande. Del pari il Brande lo rinvenne nei follicoli sebacei, il Graefe nella congiuntiva, il Riemer nel pericardio ed endocardio, nei vasi aortici e polmonari : Riemer e Dittrich nel peritoneo, nelle glandole meseraiche e nei testicoli. Infine il Dittrich lo rintracciò nella lingua, tiroide, muscoli, esofago, vescica, glandole salivari e capsule surrenali.

A noi è occorso di conoscere in Roma una distinta signorina, M. U., che all'età di 15 anni, malata per ulcera rotonda dello stomaco, fu curata coll'uso interno del nitrato d'argento. La paziente dapprima prendeva una volta al giorno, poi tre, una cucchiaiata di nitrato d'argento disciolto al 2 0[0 in acqua distillata. La cura durò circa tre mesi, ma il farmaco producendole dei fortissimi dolori venne sospeso.

---

(1) Riemer. *Ein Fall von Argyria.* Archiv der Heilkunde. Bd. XVI, p. 296, 1875, u. Bd. XVII, p. 330, 1876.

(2) Neumann. *Allg Wiener med. Zeitg. Nr. 10, 1878 und Lehrbuch der Hautkrankheiten,* p. 399. Wien 1880.

(3) Veichselbaum. *Ueber Argyrie.* Allg. Wiener med. Zeitg. Nr. 15 u. 16 1878. Centralblatt f. d. med. Wissenschaften, p. 954, 1878.

(4) Dittrich. *Ueber einen Fall von Argyrie.* Prager med. Wochenschr. Bd. IX. Nr. 46 - 47, p. 450, 510. 1884.

(5) Charcot et Ball. *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales.* Tome IV. p. 65.

(6) Lioville. *Gaz. médicale de Paris.* n. 39. 1862.

(7) Duguet. *Journal de thérapeutique,* p. 486, 1874.

Dopo parecchio tempo dell'uso del rimedio cominciò a notare una colorazione bruna della faccia che, incominciando dalle palpebre, si estese a tutto il viso. Non fu possibile notare nelle gengive la stria del Duguet, perchè queste erano totalmente annerite, avendo la paziente preso il medicamento per bocca in soluzione acquosa.

Il solo viso è colorito in bruno metallico, colore che del pari presentano la mucosa orale e faringea. Questo colore bruno addiviene cupo verdastro nell'estate. Sono passati oramai quindici anni e la giovane signora punto ha perduto questa colorazione che altera la sua gentile figura. Nelle mani il colorito è più bruno che nel resto del corpo. Una diversità di colorito notasi tra le mani e le braccia.

Nelle rimanenti parti del corpo non v'è traccia di pigmentazione, punto nelle mucose visibili.

Oltre l'argiria generale occorrono poi dei casi d'argiria parziale per pennellature della faringe, l'argiria dei pilastri descritta dal Krishaber e Duguet, per istillazione e pennellazioni di nitrato d'argento sulla congiuntiva notati dal v. Graefe e Virchow (1).

Frequentando i vari dispensari oculistici della nostra città abbiamo potuto vedere parecchi casi di argiria parziale della congiuntiva. Per la cortesia del dott. Parisotti abbiamo avuto un pezzo di congiuntiva, fortemente pigmentata per l'uso di ripetuti collirii di nitrato d'argento empiricamente usati, congiuntiva che abbiamo istologicamente studiato.

A. C., malata da sette anni per tracoma, ha fatto largo e prolungato uso di pennellature e di collirii col nitrato d'argento.

All'esame obiettivo si nota il sacco congiuntivale ben distinto e completamente colorato in nero, fino al *limbus cornealis*, come una carta da calco. All'esame microscopico si vedono dei granuli neri nel tessuto sottocongiuntivale i quali scompaiono col cianuro di potassio, ma non fu possibile scorgere la loro deposizione attorno ai vasi, perchè questi mancavano, essendo il pezzo esaminato quasi esclusivamente fatta da tessuto cicatriziale.

Nel caso occorso al v. Graefe e descritto dal Virchow v'erano depositi bruni nella superficie del tessuto congiuntivale, nelle fibre elastiche, nella sostanza intercellulare e nei corpuscoli congiuntivali.

Gamberini (2) racconta un caso d'argiria osservato nella parte

---

(1) VIRCHOW. *Die Cellular pathologie*, p. 250. Berlin 1871.

(2) GAMBERINI. *Bollettino delle scienze mediche*, p. 18, Milano 1860 e *Journal de Médicine*, Bruxelles, decembre 1860.

interna della coscia di una signora che faceva uso del nitrato d'argento, come cosmetico, per tingersi i capelli. Questo caso d'argiria parziale sarebbe stato molto importante se la colorazione non fosse scomparsa coll'uso interno dello ioduro di potassio, il che nella argiria non suole accadere.

A queste osservazioni nell'uomo tennero dietro quelle sugli animali.

Nel 1869 Bogoslowsky per il primo (1) e poi Charcot e Ball, Huet (2), Ròzsahegyi (3), Jacobi (4) e v. Tschisch (5), fecero esperienze sistematiche sull'argirismo, che noi abbiamo ripetuto, sottoponendo alle loro ricerche cani, conigli e topi.

Nelle nostre esperienze prediligemmo gli animali completamente bianchi, onde con sicurezza dominare tutti i cambiamenti della pelle, del pelo e delle penne. Usammo topi bianchi, conigli albini, cavie di manto il più possibilmente chiaro e piccioni con penne completamente bianche. A tutti propinammo le pillole del Miàhle, fatte con nitrato d'argento e midolla di pane, eccetto nei topi bianchi ai quali somministrammo il rimedio a mezzo di uno schizzetto del Pravaz, usando una soluzione di nitrato d'argento all'1 0[0, che lentamente facevasi colare nella cavità buccale. Ad un coniglio venne somministrato del cianuro d'argento, ed ad un altro del cloruro. Le dosi, per tutti gli animali e con tutti i sali d'argento, furono sempre crescenti e cioè da uno fino a dieci centigrammi *pro die.*

Le cavie morirono al terzo giorno dell'esperienza, con emorragie intestinali, esofagee, polmonari e paralisi intestinale. All'esame microscopico si riscontrarono alcuni rari granuli argirici in qualche villo intestinale.

Uno dei topi morì per freddo dopo quindici giorni. Si trovarono traccie di pigmento nel fegato e nell'intestino, situate nel modo

---

(1) Bogoslowsky. *Ueber die Veränderungen, welche unter dem Einflusse des Silbers im Blute und im Bau der Gewebe erzeugt werden.* Virchow's Archiv. Bd. XLVI, p. 409, 1869.

(2) Huet. *Recherches sur l'Argyrie.* Journal de l'Anatomie et de la Physiologie. Vol. IX p. 408., Paris 1873.

(3) Ròzsahegyi. *Die chronische Silbervergiftung.* Archiv. f. exp. Pathologie und Pharmakologie Bd. IX. p. 289, 1878.

(4) Jacobi. *Ueber die Aufnahme der Silberpräparate in den Organismus.* Archiv. f. exper. Pathol u. Therapie Bd. VIII, p. 189, 1878.

(5) v. Tschisch. *Ueber Veränderungen des Rückenmares bei Vergiftung mit Morphium, Atropin, Silbernitrat und Kaliumbromid.* Virchow's Arch. Bd. C, p. 147, 1885.

che verrà detto, allorchè descriveremo l'autopsie degli altri animali. Il topo, durante il tempo che fu soggetto d'esperimento, aveva ingerito tredici centigrammi di nitrato d'argento. Traccie identiche di pigmentazioni furono rinvenute nei conigli albini morti durante le ricerche, ad uno dei quali era stato propinato del cloruro d'argento.

L'esperienze vennero intraprese nel dicembre del 1891.

Il 9 febbraio 1892, un'altro dei topi in esperimento, morì di coccidiosi dopochè aveva preso settanta centig. di nitrato d'argento. Alla sezione presentò i polmoni edematosi ed iperemici, il fegato nocemoscato con numerosi ascessi da coccidi, stomaco normale. L'esame microscopico fece vedere il pigmento depositato nel fegato, nei villi intestinali e nei reni.

Il 15 febbraio, parimenti di coccidiosi, morì un coniglio che aveva ingerito cinquantasei centigr. di nitrato d'argento. Il reperto fu uguale a quello dell'animale precedentemente descritto.

Il 19 marzo, dopo quattro mesi di continue esperienze e dopochè l'animale aveva ingerito gr. 5,80 di nitrato d'argento, venne ucciso uno dei piccioni: il 2 maggio fu ucciso l'altro. Questi aveva preso sette gr. del sale d'argento ed il reperto per ambedue fu uguale.

Le penne eransi conservate totalmente bianche e la pelle normale. Normali erano i muscoli per colorito e consistenza, sani i polmoni, di color bruno; il cuore anch'esso bruno e normale. L'ingluvie presentava nell' interna superficie dei depositi di pseudo membrane bianco grigie, qua e là aderenti, in forma di cercini che alla luce addivenivano bleu. Essi chimicamente esaminati risultarono composti d'accumuli di cloruro d'argento. Lo stomaco di color grigiastro, il fegato di volume e consistenza normale aveva un colorito rosso grigio. Attorno ai lobuli si notava un deposito nero che dava all'organo l'apparenza di noce moscata. Nell' intestino, la prima porzione era completamente bruna. Il duodeno meno intensamente colorato dell' ileo, che era più bruno. Sul fondo bianco della tunica intestinale si scorgevano staccarsi le villosità nettamente colorate in nero. Dalla fine dell'ileo in avanti mancava ogni traccia di pigmentazione. I reni, bruno-grigi, anch'essi come il fegato avevano l'apparenza di noce moscata. L'esame microscopico del sangue venne ripetutamente fatto durante la vita ed in varie ore consecutive all' ingestione dei sali d'argento. Primi furon presi in esame i leucociti i quali, stante la proprietà fogocitica, (1)

---

(1) METCHINKOFF. *Ueber die Phagocytare Rolle der Tuberkelriesen zellen* Virchow's Arch. Bd. CXIII p. 63, 1888.

inglobano i granuli di sostanze coloranti (1). Ma, giammai mostrarono pigmentazione o granuli argirici caratteristici nel loro protoplasma, mai nei corpuscoli rossi fu costatata la diminuzione dell'emoglobina o la deformazione notata dal Bogoslowsky, ne l' impallidimento caratteristico veduto dal Krysinski (2).

L'esame spettroscopico diede sempre le sole strie dell' ossiemoglobina, mai quelle della metaemoglobina come sostiene Krysinski.

In ogni prova l' esame chimico ci fornì un risultato negativo rispetto alla presenza dei sali d'argento nel sangue.

Fu preso ed incenerito tutto il sangue d'un animale in esperimento e ciò fu ripetuto per tutti. Le ceneri, poste in un crogiuolo, vennero a lungo bollite con acido nitrico e quindi, aggiuntavi dell'acqua distillata, filtrate e trattate con l'acido cloridrico. Il risultato dell'indagine fu sempre negativo. Il filtro, anche esso incenerito fu trattato con carbonato di sodio e potassio che se avesse contenuto dell'argento, il cloruro sarebbe stato ridotto in metallo, quindi fu trattato con acido nitrico bollente, poi con acqua distillata, ma anche in questa prova l'acido cloridrico non svelò traccia d'argento.

Krahmer (3) iniettò nelle vene degli animali del nitrato d'argento ed ottenne granuli di cloruro d'argento. Rabuteau (4) ripetendo l'esperienza col nitrato d'argento misto ad iposolfito di sodio rinvenne delle granulazioni di cloruro d'argento, cristalli d'ematina ed il sangue più denso.

Mourier (5) a sua volta iniettando direttamente nel sangue delle piccolissime dosi di solo e puro nitrato d'argento constatò profonde alterazioni dei corpuscoli.

Rouget (1) fece quasi le stesse esperienze del Rabuteau. Prese una rana e poste le gambe in un debole bagno di nitrato d'argento, 1 per 400, notò la formazione dei coaguli nelle vene;

---

(1) Hoffmann u. Langerhans. *Ueber den Verbleib des in die Circulation eigefuhrten Zinnobers.* Virchow's. Archiv. Bd. XLVIII p. 303, 1869.

(2) Krysinski. *Ueber den heutigen Stand der Argyriefrage*, Inaug-Dissert. Dorpat, 1886

(3) Krahmer. *Analecta historica de argento nitrico Pharmaco.* Halle, 1837.

(4). Rabuteau. *Eléments de Thérapeutique et de Pharmacologie,* 1872.

(5) Mourier. *Des effets physiologiques des prèparations d' argent,* Thèse pour le doctorat, Paris. 1871.

colle iniezioni sottocutanee, mai osservò i cristalli d'ematina e le granulazioni ottenute dal Rabuteau. Adonta di questi risultati negativi, il Rouget non è alieno dal negare la possibile presenza nel sangue di un sale d'argento, anzi conclude che : « *il semble que le sang joue le rôle d'un agent de transport, lorsque les composés d'argent pénètrent par la voie de l'absorbsion,* » ed aggiunge « *que le sang qui porte aux tissus la subtance toxique qu il a recue par la voie de l'absorption, ne parait altéré ni dans la constitution élémentaire ni dans les proprietés normales.* »

Ma nè l'esperienze del Krahmer e Rabuteau nè quelle del Mourier, circa la presenza dei composti d'argento nel sangue indirettamente penetrativi, possono dirsi concludenti: i citati sperimentatori ve li hanno sempre direttamente iniettati. E mentre i primi ammettono, senza averlo dimostrato, un sale d'argento circolante nei vasi sanguigni, il Mourier particolarmente pensa alla circolazione di un cloruro doppio solubile di argento e sodio. Ciò è in diretta opposizione con il risultato delle nostre esperienze. Ed in vero tanto le ricerche microscopiche quanto le spettroscopiche e chimiche ci hanno concordemente dimostrato che nel sangue non penetrano composti d'argento.

Circa la penetrazione dell'argento nel circolo sanguigno per via indiretta, Huet non ha mai potuto dimostrare la presenza di granulazioni d'argento nei leucociti, nè notare le alterazioni istologiche del sangue accennate da altri osservatori. Ma le ricerche, dell'Huet difettando d'indagini chimiche ed, alla pari delle altre, punto risolvono la questione.

Nella pelle degli animali sottoposti alle nostre esperienze, microscopicamente e macroscopicamente non fu trovata alcuna colorazione, nè depositi di pigmento. Ciò sarebbe in rapporto con delle osservazioni fatte in alcuni malati dell'ospedale di S. Louis sottoposti alla cura del nitrato d'argento e con le ricerche del Mayencon e Bergeret (2) i quali negli animali non avrebbero potuto costatare l'argiria esterna, in seguito all'uso epicratico del sale d'argento. Ad onta di ciò facemmo dei saggi microsco-

---

(1) ROUGET. *Recherches sur l'action physiologique de l'absorption des sels d'argent.* Archives de Physiologie normale et pathologique, Vol. V. p. 333, 1873.

(2) MAYENCON et BERGERET. *Recherches de l'argent et du palladium.* Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, Vol. IX, p. 379. 1873.

pici nei follicoli dei peli, delle penne e nei follicoli sebacei, ma mai rinvenimmo traccie di depositi argirici. Solo in vicinanza dell'ano fu trovata una pigmentazione, ma stante la resistenza al cianuro di potassio, non fu possibile ritenerla provocata dall'argento. Sussisteva però sempre il dubbio se per ventura alla pelle degli animali con la corrente linfatica non arrivasse un composto d'argento che restasse del tutto inosservato non possedendo eventualmente la linfa proprietà riducenti.

A rimuovere questo dubbio prendemmo la pelle tolta di fresco ad un coniglio albino al quale per più tempo era stato giornalmente amministrato del nitrato d'argento e fattene dei tagli macroscopici e microscopici l'esponemmo all'azione della luce diffusa, ma punto fu potuto costatare una qualunque riduzione che accennasse ad argiria esterna.

Fatti speciali, all'opposto, si notano nelle intestina ed in altri organi interni.

Nel duodeno i villi (Fig. 1ª) presentano una colorazione bruna diffusa che scompare trattata con il cianuro di potassio; i villi dell'ileo contengono degli accumuli di pigmento in forma di granuli (Fig. 2ª). Ma nulla di speciale havvi nell'epitelio, nella muscolare e nella sottomucosa delle ricordate intestina.

Nella milza e nel peritoneo non si riscontrano pigmentazioni od alterazioni, mentre nel fegato, in grossi ammassi, si vedono degli accumuli di granuli neri depositati irregolarmente nel connettivo perilobulare nelle cellule del Kupfer ed intorno alle diramazioni portali. All'opposto nulla si nota all'interno dei lobuli. (Fig. 3ª).

Nel fegato abbiamo potuto riscontrare ciò che Asch (1) ed altri hanno osservato per i granuli di grasso o di materie coloranti e Guarnieri (2) per il pigmento malarico. E cioè che i granuli d'argento si rinvengono entro le cellule perivasali del Kupfer i di cui raggi ne sono completamente carichi (Fig. 5ª), mentre il nucleo ne è totalmente libero; però anche queste cellule non tutte sono pigmentate. Questo fatto più appariscente si è riscontrato in quelli animali che vennero più lungamente assoggettati all'uso del nitrato d'argento.

---

(1) Asch. *Ueber die Ablagerung von Fett und Pigment in den Sternzellern des Leber.* Inaugural Dissertation. Berlin, *1884.*

(2) Guarnieri. *Ricerche sulle alterazioni del fegato nell'infezione malarica.* Atti della R. Accademia Medica di Roma, Anno XIII, serie II, vol. III, p. 256. 1887.

Nei reni si rinviene una colorazione bruna diffusa nella parete interna dei tubuli e sui capillari intertubulari (Fig. 6ª).

Finora nessuno aveva descritto i depositi argirici dei polmoni.

Noi abbiamo potuto notare dei ricchi accumuli di granuli bruni disposti intorno alle pareti vasali ed alveolari ed intorno a quelle di qualche broncheolo (Fig. 4ª). Questa deposizione è irregolare, e nei punti più chiari del preparato sembrano inglobati in grandi cellule fagocitarie. Tutti questi granuli scompaiono col cianuro di potassio.

Nulla d'anormale abbiamo notato nel midollo delle ossa, nel cervello, nelle meningi, nei plessi coroidei, nelle cartilagini, nei testicoli.

I risultati ottenuti nei topi bianchi e nei conigli albini concordando con quelli dall'Huet, ci dispensano dal ripeterne la descrizione.

Riassumendo possiamo affermare che, specie nei piccioni, i granuli argirici si rinvengono nell'intestino, nella milza, e nel fegato, sempre intorno, mai entro i vasi e le cellule : nei reni questi granuli si rinvengono intorno ai glomeruli malpighiani, ai canalicoli, ed ai vasi sanguigni renali.

Riferiti i risultati delle indagini microscopiche che addimostrano l'argiria interna è utile di esaminare se tutti i composti dell'argento provochino argiria ed in special modo se la provochiuo il cloruro ed il cianuro. Inoltre è utile l'indagare se l'argiria produca alterazioni nell'organismo e come e per quale via l'argento venga assorbito.

Già il Mourier a mezzo delle sue indagini aveva potuto dimostrare che nell'organismo tutti i preparati d'argento si trasformano in cloruri e per il nitrato aveva soggiunto « *Donner du nitrate d'argent c'est donner du chlorure d'argent.* » Tuttavia come abbiamo ricordato, trattammo due conigli, uno col cloruro, l'altro col cianuro d'argento ed in entrambi ottenemmo dei depositi argirici.

Charcot e Ball non ammettono le alterazioni consecutive all'argirismo, anzi pensano che gli effetti tossici osservati negli animali, non si producono nell'uomo. Dello stesso parere sono Jacobi ed Eulenburg. Il Krysinski all'opposto trova che le alterazioni argiriche modifichino fortemente la trama dei tessuti da indurre dei notevoli cambiamenti nel totale ricambio materiale.

Ed infatti, se al ricambio normale, come egli osserva, è necessaria una circolazione integra, questa non può avverarsi in seguito alle alterazioni provocate dall'argiria. All'uopo cita le osservazioni fatte sopra tre reni ed un fegato nei quali trovò dei segni d'infiammazione, l'ostruzione dei canalicoli renali ed alcune lesioni della vena porta.

All'opposto, in tutti gli animali fatti soggetto delle nostre esperienze ed ai quali erano state propinate forti dosi di sali d'argento, otto grammi nello spazio di sei mesi, mai rinvenimmo traccie di flogosi renale od epatica, mai costatammo la diminuzione di peso che Ròzsahegyi notò nei suoi animali. Di più gli argirici che studiarono Frommann, Riemer ed altri morirono per cause varie, punto legate all'argirismo.

Il solo Lioville riferisce un caso d' albuminuria osservata in una donna argirica, ma quest'unica osservazione induce piuttosto a credere che la perdita dell'albumina fosse indipendente dall'argirismo.

Circa l'assorbimento dei sali d'argento Loew (1) ammette che esso si effettui a mezzo di un composto il quale è ridotto per l'attività del plasma. Riemer crede che i sali d'argento, ridotti nello stomaco allo stato metallico, vengano assorbiti nell' intestino, lochè però è negato dal Recklinghausen (2).

A discutere e risolvere con cognizione di causa l' assorbimento dell'argento ponemmo del nitrato in una provetta ricoperta accuratamente con carta nera, onde sottrarla alla influenza della luce, ed aggiuntovi del succo gastrico la chiudemmo, completamente al buio, in una stufa digestiva alla temperatura di 37° C. Dopo alcune ore il nitrato erasi in parte trasformato in cloruro ed in parte ridotto allo stato metallico: il liquido sovrastante al precipitato non conteneva traccia di composti solubili d' argento. Infatti in questo liquido, parte trattato con l'acido nitrico bollente e filtrato, a mezzo dell'acido cloridrico non fu possibile di scoprire la più piccola traccia d'argento, come non fu dimostrato nell'altra trattata con eccesso d'ammoniaca, per sciogliere l'eventuale cloruro, e poi con acido nitrico bollente in eccesso. Preso quindi il precipitato, sempre al di fuori dell'influenza della luce, venne nuovamente posto nella stufa digestiva con l'aggiunta di alquanta bile. Lasciato in queste condizioni, dopo circa dieci ore, il cloruro, totalmente ridotto, era addivenuto nero. Ora, se si riflette che nel tubo gastro enterico i sali d' argento si trovano in presenza di svariati composti organici, di fermenti idrolitici e figurati e di svariati microrganismi non ci sembra che l'esclusivismo del

---

(1) Loew. *Zur Chemie der Argyrie.* Archiv. f. d. gesam. Physiologie Bd. XXXIV, p. 340, 1884.

(2) Recklinghausen. *Handbuch der Allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernaehrung,* p. 173 *Stuttgart 1883.*

Riemer debba recar meraviglia e non possa esser accettato. Anzi, dal risultato dell'esperienza ci crediamo autorizzati a ritenere che tutti i sali d'argento, ridotti allo stato metallico dagli agenti riduttori del tubo gastro enterico, vengano in tale stato assorbiti dai villi intestinali e dalla corrente linfatica portati nei varii organi.

Secondo il Riemer i granuli argirici depositati nei tessuti vi rimarrebbero allo stato d'argento metallico, mentre le nostre ricerche indurrebbero a ritenere che esso, finamente ridotto, a contatto dell'attività biochimica del protoplasma delle cellule e dei loro componenti, si trasformerebbe in ossido d'argento. All'opposto il Frommann pensa che vi si trovi allo stato d'albuminato, Rabuteau, Bellini, (1) e Molina (2), in quello di cloruro, lochè è poco conciliabile con la sua colorazione bruna che il Sementini (3) consiglia di evitare coprendo il viso e le mani dei pazienti, onde non si produca argiria esterna.

Circa l'ingresso del pigmento nell'interno degli organi, Frommann ammette che i sali d'argento, attraversate le pareti dell'intestino allo stato d'albuminato, per la piccola circolazione entero-epatica dello Schiff e Lussana, penetrerebbero nel fegato, ove parte si arresterebbero e parte per la vena cava inferiore raggiunto il cuore sarebbero spinti nei varii organi. Ma, dopochè Huet notò che i granuli argirici erano più numerosi nella milza che nei reni, suppose che essi più che entrare nella grande circolazione, raggiungessero direttamente gli organi per la via dei linfatici, lo chè sarebbe confermato dalle nostre esperienze.

Infatti, l'esame chimico e microscopico del sangue degli animali sui quali abbiamo praticato le ricerche, mai ci ha mostrato la presenza dell'argento e mai abbiamo potuto rinvenire i granuli di questo metallo allo interno dei vasi od inglobati nei corpuscoli bianchi. All' opposto come appare dalle varie sezioni microscopiche degli organi che abbiamo esaminato i granuli organici furono sempre rinvenuti nei tessuti perivasali e nel loro stroma. I piccioni che per un tempo più lungo vennero assoggettati all'azione dei sali d'argento hanno mostrato dei depositi argirici di già descritti anche nel polmone, senza che ci fosse dato di riscontrare l'argento nel sangue. Contrariamente poi all'asserto dell'Huet crediamo che nessun organo sia immune dalle deposizioni e pigmentazioni

---

(1) BELLINI. *Medicina legale*, p. 287. Pisa, 1878.

(2) MOLINA. *Materia medica*, Tom. I. p. 328, Parma 1869.

(3) SEMENTINI. *Journal de Pharmacologie* Vol. *VIII*, p. 93.

argiriche. Se gli organi degli animali pochi giorni dopo il trattamento con il nitrato d'argento presentavano poche deposizioni argiriche, e queste quasi esclusivamente nell'intestino, nel fegato e via via nel resto degli organi, ciò dipende dal fatto che la penetrazione e la deposizione dell'argento nei tessuti è in costante rapporto colla quantità del materiale somministrato e colla durata delle ricerche.

Ed in vero, l'argiria, nell'uomo giammai si avvera prima di due anni di continuata propinazione dei sali d'argento. E se negli animali non si è ancora giunti a provocare la pigmentazione della pelle, ciò probabilmente dipende dalla durata dell' esperienze. Finora, solo Charcot e Ball hanno tenuto dei cani in esperimento al massimo per dieciotto mesi, somministrandogli quotidianamente piccole dosi di nitrato d'argento.

In quanto alla rieliminazione dell'argento dall'organismo è detto che il Cloez (1) incenerendo l'orina d' alcuni malati che facevano uso terapeutico dei sali d'argento ricavò un globetto d'argento metallico. Del pari nell'orina, in piccola quantità, ne avrebbe trovato il Bogoslowsky ed a mezzo dell'elettrolisi traccie ne rinvennero Mayencon e Bergeret: negative all'opposto riuscirono le indagini del Jacobi.

Le nostre ricerche in proposito sono le seguenti.

Per parecchi giorni raccogliemmo l'orina dei conigli posti in esperimento, la trattammo con acetato di piombo e quindi la filtrammo. Il filtrato, parte trattato con l'ammoniaca per sciogliere l'eventuale cloruro d'argento, quindi saturato con acido nitrico, venne saggiato con l'acido cloridico che non scoprì traccia d' argento: parte trattato con l'acido solforico, onde precipitare il piombo, lo filtrammo e lavammo il filtrato. Il liquido concentrato lo trattammo con acido nitrico bollente e saggiatolo poscia coll'acido cloridrico, non fu possibile svelare la presenza del ricercato metallo. Fatto ciò, riducemmo in cenere i filtri che trattammo con acido nitrico bollente ed acqua distillata, poscia con acido cloridico, ma, anche in questa circostanza, non avemmo alcun risultato positivo.

In una seconda esperienza incenerimmo l'orina di più giorni e la trattammo con acido nitrico bollente. Aggiuntavi dell'acqua distillata, filtrammo. Il filtrato trattato coll'acido cloridrico non mostrò traccie d'argento. Del pari il filtro venne incenerito in presenza del carbonato di sodio e potassio, onde ridurre allo stato metallico il sale d'argento che eventualmente poteva esservi conte-

---

(1) Dujardin Beaumetz. Dictionaire de Thèrapeutique. Tom. I, p. 307. aris, 1883.

nuto: le ceneri trattate con acido nitrico bollente e quindi con acido cloridrico, dettero sempre risultato negativo. Similmente nulla riscontrammo nelle feci di più giorni, incenerite e trattate come l'orina.

Ora, ammesso quanto dice Mourier, che basti aggiungere una traccia d'un cloruro in una soluzione che contenga solo un 400 millesimo d'argento, perchè il liquido addivenga opalino, dopo quanto abbiamo riferito si deve concludere che, negli animali nei quali abbiamo praticato le ricerche, nè per la via dei reni, nè per quella dell'intestino, siasi giammai verificata l'eliminazione dell'argento. Anzi resta stabilito che esso *in toto* s'immagazzina nei tessuti, come hanno mostrato i ripetuti tagli microscopici degli organi esaminati.

L'esame dell'urina dei conigli non sembrandoci sufficiente per concludere che anche nell'uomo traccie d'argento non venissero eliminate per i reni, iniziammo una seconda serie d'indagini.

A risolvere quest'ultima questione cercammo un malato al quale per scopi terapeutici venisse somministrato del nitrato d'argento. Questo l'avemmo dalla cortesia del dott. Cividalli, medico nel Manicomio di Roma, il quale trattava un epilettico col sale d'argento. Il Sala, così si chiama il paziente, da più tempo prende otto centig. di nitrato d'argento *pro die*. Di esso abbiamo raccolto lit. venti d'orina la quale venne evaporata ed incenerita.

Le ceneri trattate con l'acido cloridrico bollente, che avrebbe ridotto il sale allo stato di cloruro insolubile, vennero filtrate. Il filtrato neutralizzato con un eccesso d'ammoniaca, trattato con acido nitrico non mostrò traccie d'argento, e neppure lo mostrò il filtro stesso incenerito e trattato col metodo anzidetto, cioè coll'acido nitrico bollente, acqua distillata e acido cloridico.

Dopo ciò dobbiamo nuovamente concludere che l'argento non si elimina per i reni, ma che tutto s'immagazzina negli organi, da cui lo speciale fenomeno dell'argiria interna ed esterna che abbiamo fatto soggetto di questo nostro studio e del quale possiamo riassumere le seguenti conclusioni:

1° Che tutti i preparati d'argento producono argiria, ed usati esternamente la producono *in loco*;

2° Che la prima riduzione dell'argento si avvera nello stomaco, quindi nell'intestino, passando dallo stato di sale allo stato metallico;

3° Che l'argento penetra negli organi per le vie linfatiche;

4° Che non si rielimina per le feci e per l'urina, ma tutto s'immaganizza nei tessuti;

5° Che nessun organo è immune dalla pigmentazione e dai depositi argirici i quali si localizzano nello stroma, nelle lacune linfatiche ed attorno ai vasi, come a suo luogo venne particolarmente descritto;

6° Che da questa pigmentazione vanno esenti gli epiteli ed in generale le cellule parenchimali, meno quelle del Kupfer;

7° Che l'argiria, tranne le pigmentazioni, non produce tristi effetti secondari nell'organismo;

8° Che la deposizione dell'argento, fin dai primi giorni delle ricerche, si avvera proporzionalmente alla durata dell'esperienza ed alle dosi somministrate;

9° Che la colorazione della pelle e degli organi è data da granuli d'argento metallico e probabilmente dall'ossidrato.

Nel chiudere questo lavoro sento il dovere di ringraziare cordialmente il Prof. Colasanti che ebbe la gentilezza di suggerirmi il tema, consigliarmi e dirigermi in queste ricerche, dandomi gradita ospitalità nel suo Laboratorio di Farmacologia sperimentale.

---

## SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

FIG. I. *Duodeno del piccione.* Mostra il pigmento argirico in forma diffusa nei villi.

FIG. II. *Ileo del piccione.* Il pigmento è disseminato nei villi in forma di granuli finissimi.

FIG. III. *Fegato del piccione.* I granuli argirici sono posti attorno alla vena centrale ed alle diramazioni portali.

FIG. IV. *Polmone del piccione.* Granuli argirici attorno agli alveoli bronchiali ed ai vasi sanguigni.

FIG. V. *Fegato del topo bianco.* Mostra i granuli argirici attorno alla vena centrale del lobulo e nelle cellule del Kupfer.

FIG. VI. *Rene del piccione.* Colorazione argirica diffusa attorno ai tubuli renali.

---

Bull.ⁿ R. Accademia medica
Roma, 1891-92, anno XVIII. fasc.° 8.



Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 5.

Fig. 4.

Fig. 6.

Lit. Salomone Roma